



Sarcopenia na Insuficiência Renal Terminal

Sarcopenia in End-Stage Renal Disease

Marta Isabel Amaral Pinheiro

Orientado por: Mestre Mariana Arantes Briote

Revisão Temática

1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Porto, 2018

Resumo

A doença renal crónica é um problema de saúde pública, com declínio progressivo, conduzindo à insuficiência renal terminal. Esta patologia está frequentemente associada à idade avançada, assim como a sarcopenia.

Verifica-se que a progressão da DRC constitui uma condição de risco para o desenvolvimento de sarcopenia, e esta associação é explicada por um processo complexo e multifatorial que envolve uma ingestão alimentar insuficiente, estado crónico inflamatório, acidose metabólica, stress oxidativo, alterações hormonais, inatividade física e o próprio procedimento dialítico. Constata-se que este fenómeno poderá acontecer mesmo em indivíduos mais jovens, comparativamente aos seus pares não afetos pela DRC. Assim, a sarcopenia é uma condição prevalente nestes doentes e acarreta implicações de saúde, como o aumento de risco de queda, fraturas, fragilidade e aumento de custos decorrentes da necessidade de hospitalização mais prolongada.

Este trabalho de revisão teve como objetivo compreender os fenómenos que estão na base do desenvolvimento da sarcopenia nos doentes renais crónicos, conhecer a prevalência desta patologia na população de IRT e propor algumas terapêuticas nutricionais que poderão beneficiar estes indivíduos.

Palavras-Chave: Sarcopenia, doença renal crónica, insuficiência renal terminal, nutrição, desnutrição proteica-calórica.

Abstract

Chronic kidney disease is a public health problem, with progressive decline, leading to end-stage renal failure. This pathology is often associated with advanced age, as well as sarcopenia. It is verified that the progression of CKD is a risk condition for the development of sarcopenia, and this association is explained by a complex and multifactorial process involving insufficient food intake, chronic inflammatory state, metabolic acidosis, oxidative stress, hormonal changes, inactivity physics and the dialysis procedure itself. It is observed that this phenomenon may occur even in younger individuals, compared to their non-CKD peers. Thus, sarcopenia is a prevalent condition in these patients and entails health implications, such as an increased risk of falls, fractures, fragility, and increased costs due to the need for longer hospitalization.

This review aimed to understand the phenomena that are the basis of the development of sarcopenia in chronic renal patients, to know the prevalence of this pathology in the population of IRT and to make some proposals of nutritional therapies that may benefit these individuals.

Key Words: Sarcopenia, chronic kidney disease, end-stage renal disease, nutrition, protein-energy wasting.

Lista de abreviaturas

DRC – Doença Renal Crônica

EWGSOP - *European Working Group on Sarcopenia in Older People*

IRT – Insuficiência Renal Terminal

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

TSFR – Tratamento Substitutivo da Função Renal

DP – Diálise Peritoneal

HD – Hemodiálise

TR – Transplante Renal

DM – Diabetes *Mellitus*

PEW – *Protein-Energy Wasting*

ISRNM - *International Society of Renal Nutrition and Metabolism*

NHANES III - *Third National Health and Nutrition Examination Survey*

IMC – Índice de Massa Corporal

AACR – Aminoácidos de Cadeia Ramificada

PCR – Proteína C Reativa

IL-6 – Interleucina 6

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral α

SUP – Sistema Ubiquitina-Proteossoma

IGF-1 – Fator de Crescimento semelhante à Insulina Tipo 1

IS – Indoxil Sulfato

BIA - Análise de Impedância Bioelétrica

DXA - Absorciometria de Fóton Duplo

SPPB – *Short Physical Performance Battery*

NPID – Nutrição Parentérica Intradialítica

KDIGO – *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

AGPI- ω 3 – Ácidos Gordos Polinsaturados Ómega 3

Sumário

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de abreviaturas	iii
1. Introdução	1
2. Metodologia da Pesquisa	2
3. Definição, Classificação e Epidemiologia da Doença Renal Crónica	2
4. Sarcopenia e Doença Renal Crónica	4
5. Fisiopatologia da Sarcopenia na Doença Renal Crónica	7
6. Propostas de Intervenção Nutricional	10
7. Análise crítica e Conclusões	14
Referências	16

1. Introdução

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde a população mundial está a envelhecer. Em 2010, estimava-se que cerca 524 milhões de indivíduos tinham idade superior a 65 anos, prevendo-se que em 2050 este número triplique, representando uma grande proporção da população⁽¹⁾. Esta conjuntura leva a que patologias como a sarcopenia e a doença renal crónica (DRC) sejam muito prevalentes, dado que são patologias características deste grupo etário⁽²⁾. O estado urémico resultado da DRC parece ser um acelerador do envelhecimento e aumenta a suscetibilidade à sarcopenia⁽³⁾.

O *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) definiu a sarcopenia como a perda de massa muscular esquelética e de força, de forma progressiva. O grupo de trabalho definiu os critérios para diagnóstico da patologia como a presença de baixa massa muscular, concomitante com baixa força muscular e/ou fraco desempenho físico⁽⁴⁾. Esta patologia está associada ao aumento do risco de quedas e fraturas, fragilidade, diminuição de qualidade de vida, à necessidade de internamentos prolongados, aumento de custos decorrentes da hospitalização e aumento do risco de morte⁽⁴⁻⁶⁾.

Nos últimos anos, o interesse no estudo do impacto da DRC no desenvolvimento da sarcopenia tem vindo a aumentar, especialmente em estadios mais avanços da patologia, como na insuficiência renal terminal (IRT). Assim, a presente monografia procura compreender a problemática envolvente das patologias, para além disso, rever as causas da sarcopenia na IRT e a prevalência

desta problemática nesta população. Por fim, serão sugeridas, de forma breve, algumas propostas de intervenção nutricional para esta população.

2. Metodologia da Pesquisa

Para a pesquisa bibliográfica foi utilizado o motor de busca *Pubmed* e *Google Scholar* com os seguintes termos de pesquisa: “sarcopenia”, “chronic kidney disease”, “nutrition”, “end-stage renal disease”, “protein-energy wasting”. Após leitura dos resumos dos estudos foram selecionados os mais atuais e mais relevantes para o tema. Além disso, foram utilizadas algumas das referências bibliográficas mais pertinentes dos artigos previamente selecionados.

3. Definição, Classificação e Epidemiologia da Doença Renal Crônica

A DRC é considerada um problema de saúde pública a nível mundial, quer pela elevada prevalência, quer pelos custos elevados decorrentes do seu tratamento e os maus resultados do mesmo⁽⁷⁾. Esta patologia é definida como uma lesão na função renal ou diminuição da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) por um período superior a 3 meses⁽⁸⁾, com implicações para a saúde⁽⁹⁾. A classificação da DRC numa escala de 5 estadios, com base na TFG e na lesão renal, à qual o 5º estadio corresponde a uma $TFG < 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$, designado de falência renal ou insuficiência renal terminal (IRT). Este estadio está associado a sintomatologia urémica e à necessidade de iniciação de Tratamento Substitutivo da Função Renal (TSFR), que inclui a Diálise, através da Diálise Peritoneal (DP) ou Hemodiálise (HD), e o Transplante Renal (TR)⁽⁸⁾. Adicionalmente, existe a opção pelo tratamento médico conservador⁽¹⁰⁾. Segundo dados da Sociedade Portuguesa de Nefrologia⁽¹¹⁾, em 2015 a prevalência de insuficientes renais a realizar TSFR era cerca de 18928 indivíduos, sendo que 60.83% desta população realizava a técnica

HD, 35.2% realizou TR e 3.97% realizava pela DP. Em 2013, Portugal deteve a maior prevalência registada de DRC sob TSFR a nível Europeu, e ocupou o 5º lugar à escala mundial⁽¹²⁾.

A diabetes *mellitus* (DM) e a hipertensão arterial são principais fatores de risco em países desenvolvidos, ao passo que, nos países subdesenvolvidos, as infeções (HIV, Hepatite C e B), o fornecimento inadequado de água, a poluição ambiental, o uso de pesticidas, a fitoterapia, o uso de aditivos alimentares não regulamentados são as principais causas da DRC^(10, 13). O uso de fármacos como a penicilina, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), os inibidores da bomba de protões, os diuréticos e os antirretrovirais podem desencadear nefrite túbulo-intersticial aguda⁽¹⁴⁾. Outras patologias associadas são as glomerulopatias, as doenças autoimunes, patologias genéticas como a Doença Poliquística Renal Autossómica Dominante e a Síndrome de Alport, as uropatias obstrutivas, infeções urinárias de repetição e neoplasias^(8, 14, 15). Além disso, o envelhecimento conduz ao declínio da TFG, que apesar de fisiológico é um fator de risco independente para a DRC⁽⁸⁾.

A associação entre a DRC e as doenças cardiovasculares está bem reportada na literatura^(9, 10, 16), bem como a doença mineral óssea^(10, 16), a hipertensão arterial, a anemia, a neuropatia⁽¹⁶⁾, as alterações cognitivas⁽¹⁰⁾, a obesidade e a progressão para a falência renal, com aumento do risco de morbilidade e mortalidade^(10, 16). O *protein-energy wasting* (PEW), termo proposto pela *International Society of Renal Nutrition and Metabolism* (ISRNM)⁽¹⁷⁾, é uma condição muito frequente em doentes renais crónicos, sendo a suscetibilidade superior nos doentes em diálise, onde a prevalência oscila de 18-75%⁽¹⁸⁾. Esta

situação clínica ocorre quando há perda de simultânea de reservas proteicas e calóricas, decorrentes de fatores nutricionais e alterações catabólicas em doentes com DRC, reservando a caquexia para fases mais avançadas da patologia^(19, 20). Os critérios para a sua definição incluem parâmetros bioquímicos (valores diminuídos de albumina, pré-albumina e colesterol), baixo peso corporal, baixa percentagem de gordura corporal ou perda de peso não intencional, diminuição de massa muscular e baixa ingestão calórica e proteica⁽¹⁷⁾. Esta condição, decorrente da uremia, é resultado de uma inflamação crónica de baixa intensidade e da combinação de desnutrição e hipercatabolismo⁽²⁰⁾. De facto, a hipoalbuminémia observada nos doentes em diálise parece ser resultado da baixa ingestão proteica associada ao estado inflamatório, sendo este um indicador robusto de mortalidade e mau prognóstico⁽²¹⁾. Em pacientes com IRT, o PEW é um dos fatores de risco mais fortemente associado com a mortalidade cardiovascular e global⁽¹⁸⁾. A sarcopenia é um importante elemento do PEW e representa um tipo de atrofia muscular presente na DRC com etiologia multifatorial, que limita a autonomia do doente e a sua qualidade de vida⁽²⁰⁾.

4. Sarcopenia e Doença Renal Crónica

Ao longo dos tempos, a definição de sarcopenia tem vindo a sofrer alterações. Originalmente, este termo era utilizado para definir a perda massa muscular decorrente do envelhecimento. Atualmente, a sarcopenia representa não só a perda de massa muscular, mas também a perda de força e função muscular⁽²²⁾. A partir dos 50 anos, estima-se uma perda 1-2% de massa muscular por ano^(23, 24) e diminuição de 1,5% da função muscular por ano, com avanço para 3% de declínio de função a partir dos 60 anos⁽²³⁾. Nesta patologia verifica-se maior perda e atrofia de fibras musculares tipo II (glicolíticas rápidas) em relação às tipo I (oxidativas

lentas), resultando num músculo com características de fibras tipo I⁽²⁵⁾ e adicionalmente, verifica-se perda de motoneurónios⁽²⁴⁾.

A sarcopenia é, portanto, frequentemente categorizada como uma patologia geriátrica, no entanto, pode ser identificada em indivíduos mais jovens⁽⁴⁾. A sarcopenia pode ser classificada como primária quando o envelhecimento é a única causa evidente, e secundária, no caso de existirem outras causas associadas, como doenças inflamatórias, malignas e endócrinas, ingestão alimentar desadequada, distúrbios gastrointestinais, inatividade física ou falências orgânicas, como a falência renal⁽⁴⁾. Em condições catabólicas, como é o caso da DRC, e mais especificamente na IRT, o músculo esquelético é degradado de forma acelerada, desencadeando a sarcopenia⁽²⁶⁾.

4.1. Prevalência da Sarcopenia na Insuficiência Renal Terminal

Embora a literatura seja escassa nesta temática, alguns estudos têm analisado a prevalência de sarcopenia na IRT. Em indivíduos a realizar HD, as prevalências observadas variam entre 13,7-33,7%⁽²⁷⁻²⁹⁾, sendo que os valores variaram dependendo do método e pontos de corte utilizados. Foi verificado que os doentes sarcopénicos eram mais propensos a sintomas depressivos e à disfunção cognitiva, bem como ao aumento do risco de mortalidade^(27, 28). Na DP, um estudo recente verificou que a prevalência da sarcopenia variou 11,0-15,5% consoante as definições utilizadas⁽³⁰⁾. Relativamente aos pacientes com TR, a prevalência de sarcopenia varia entre 11,8-20,7%, contudo os autores dos estudos referem a falta de acompanhamento no período pré-transplante como uma limitação dos mesmos⁽³¹⁻³³⁾. *Yanishi et al.* verificaram que a duração da diálise no período pré-

transplante, a idade e o IMC são fatores determinantes para o desenvolvimento da sarcopenia no período pós-transplante⁽³³⁾.

Foley *et al.* avaliaram os participantes do *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) e verificaram que a prevalência de sarcopenia aumentava progressivamente com o declínio da função renal. Os autores sugerem a possibilidade de considerar a sarcopenia aquando do diagnóstico da DRC e vice-versa⁽³⁴⁾. Portanto, a prevalência da sarcopenia aumenta com a progressão da doença, e esta é superior em doentes em diálise, relativamente a doentes que não realizam diálise, especialmente na população idosa⁽³⁵⁾. Importa salientar, que se verificam discrepâncias nos estudos existentes relativamente aos pontos de corte utilizados para a definição da sarcopenia. E, de facto, Lamarca *et al.* verificaram que a prevalência de sarcopenia nesta população varia consideravelmente consoante os critérios de diagnóstico e pontos de corte empregues⁽³⁶⁾. Para além disto, diferenças étnicas, diferenças nas faixas etárias dos indivíduos seleccionados, e baixo tamanho amostral constituem algumas limitações na definição da prevalência da sarcopenia na IRT. Um estudo recente, realizado com doentes em HD, verificou que a prevalência de indivíduos com baixa força muscular é superior aos indivíduos com baixa massa muscular, sendo o risco de mortalidade superior naqueles com baixa força muscular. Assim, os autores especulam que a prevalência da sarcopenia na HD pode estar a ser subdiagnosticada⁽³⁷⁾.

A presença de obesidade sarcopénica também sido reportada na DRC. Esta condição caracteriza-se pela preservação ou aumento de massa gorda e perda de massa muscular, com alterações a nível muscular e infiltração de gordura, diminuindo a qualidade muscular e capacidade funcional⁽⁴⁾. Sharma *et al.* verificaram uma elevada prevalência de sarcopenia e obesidade sarcopénica em

doentes renais crónicos estadio 3 e 4, o que poderá contribuir para uma classificação errada da obesidade através índice de massa corporal (IMC). Assim, os autores referem a possibilidade de que benefícios relatados da obesidade nesta população, poderão ter sido exagerados⁽³⁸⁾. De facto, um $IMC < 30 \text{ Kg/m}^2$ não exclui a presença de adiposidade excessiva em indivíduos em diálise, estando a obesidade subclínica associada à idade avançada, à presença de co-morbilidades e baixa massa muscular⁽³⁹⁾. Uma coorte prospetiva (n=70028) realizada com indivíduos em HD verificou que os efeitos protetores do IMC são limitados àqueles com massa muscular normal ou elevada. Um IMC elevado associado a elevada massa gorda foi preditor de maior risco de mortalidade global e cardiovascular⁽⁴⁰⁾.

5. Fisiopatologia da Sarcopenia na Doença Renal Crónica

Muitos autores têm estudado o fenómeno da sarcopenia na progressão da DRC, indicando possíveis causas, nomeadamente o PEW, a ingestão alimentar insuficiente, o estado crónico inflamatório, a acidose metabólica, o stress oxidativo, as alterações hormonais, a inatividade física e o próprio procedimento dialítico^(2, 19, 41, 42). Estes fatores podem sobrepor-se aos já existentes no processo fisiológico do envelhecimento e nas co-morbilidades⁽⁴²⁾, embora a perda de massa muscular possa ocorrer mais cedo e com maior intensidade em pacientes com DRC na mesma escala de idades⁽⁴¹⁾.

As deficiências nutricionais são as principais causas do PEW observado na IRT, desencadeadas pela anorexia induzida pela uremia, alterações no paladar, refluxo gastro-esofágico, esvaziamento gástrico lento, sensação de saciedade precoce nos doentes em DP e alterações das hormonas reguladoras de apetite

(leptina e grelina)^(2, 41). A diminuição do rácio de aminoácidos essenciais/aminoácidos não essenciais, bem como dos aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) verificada na uremia e na diálise, tem sido reportada como uma possível causa da anorexia. Nestas condições verifica-se aumento do transporte de triptofano através da barreira hematoencefálica, com consequente aumento da produção serotonina, que por sua vez parece ter um papel supressor do apetite^(19, 43, 44). As carências em micronutrientes, como o défice de vitamina D, magnésio e selénio que parecem estar envolvidos na deterioração da capacidade antioxidante e anti-inflamatória dos doentes renais crónicos⁽²⁰⁾.

A inflamação crónica verificada nesta doença, conduz ao aumento do gasto energético^(19, 41) e está reportado o seu papel na perda de massa muscular⁽²⁾. Observa-se aumento de marcadores pró-inflamatórios, a proteína C reativa (PCR), a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Estas citocinas são potentes estimuladores da proteólise através do sistema ubiquitina-proteossoma (SUP)⁽²⁴⁾, e parecem estar envolvidas no desenvolvimento da anorexia⁽¹⁷⁾. O SUP é um dos principais mecanismos moleculares de proteólise muscular da DRC^(2, 41).

Alterações na microbiota intestinal e o aumento da permeabilidade intestinal têm sido reportadas como uma possível causa da inflamação crónica observada nestes doentes. A flora intestinal é constituída por espécies sacarolíticas e espécies proteolíticas, sendo os subprodutos das últimas potencialmente tóxicos. Em indivíduos saudáveis estas substâncias são excretadas. Na IRT, o mesmo não se observa, levando à sua acumulação, que por sua vez pode conduzir à disbiose intestinal⁽⁴⁵⁾. Um ensaio clínico recente demonstrou que a disbiose intestinal, a disfunção de barreira intestinal e a translocação bacteriana são condições que contribuem para a inflamação sistémica na DRC⁽⁴⁶⁾.

A acidose metabólica é uma condição frequente na DRC, especialmente em estadios mais avançados, o que desencadeia a proteólise de AACR presentes no músculo esquelético^(2, 19, 41), bem como o aumento da produção adrenal de glicocorticóides. Como resultado, verifica-se resistência à insulina e fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-1)⁽¹⁹⁾, e ativação do SUP^(2, 5). A resistência à insulina está presente mesmo em estadios precoces e vai progredindo com o declínio da função renal, estando presente em quase todos os casos de IRT⁽²⁾. A alteração da sinalização da insulina/IGF-1 prejudica a função das células satélite, responsáveis pela renovação do tecido muscular^(2, 47) e pela manutenção da massa muscular⁽²⁶⁾, contribuindo para a atrofia muscular⁽⁴⁷⁾.

O défice de vitamina D pode induzir à perda de massa muscular através da ativação do SUP e da resistência à insulina, especialmente em diabéticos^(5, 41). Esta hipovitaminose está associada à atrofia muscular e perda de performance muscular⁽⁵⁾. *Pupim et al.* avaliaram a perda de massa muscular no primeiro ano de TSFR e verificaram que os valores foram superiores nos pacientes diabéticos, concluindo que a DM poderá ser um fator de risco independente para a perda de massa muscular⁽⁴⁸⁾.

Na DRC verificam-se alterações estruturais nas mitocôndrias do tecido muscular, menor volume mitocondrial, e maior stress oxidativo em estadios mais avançados. Este facto, parece ter impacto a nível de performance física e *endurance*, o que poderá explicar a elevada prevalência de sarcopenia⁽⁴⁹⁾. Recentemente *Sato et al.* verificaram uma associação inversa entre o indoxil sulfato (IS), uma toxina urémica, e a massa muscular esquelética em indivíduos com DRC. Os autores demonstraram um possível papel do IS no desenvolvimento de

sarcopenia urémica, através de alterações metabólicas e desintegração mitocondrial⁽⁵⁰⁾. Enoki *et al.* demonstraram num ensaio clínico com ratos, que o IS aumentou os fatores relacionados com a proteólise, nomeadamente as espécies reativas de oxigénio e citocinas inflamatórias (IL-6, TNF- α e TGF- β 1) em linhagens celulares⁽⁵¹⁾.

O sistema renina-angiotensina está ativo na DRC, conduzindo ao excesso de angiotensina II, assim como ocorre na sarcopenia primária, o que conduz à diminuição das células satélite e aumento da proteólise via SUP^(2, 5).

Valores baixos testosterona são frequentemente encontrados em homens com DRC⁽²⁾. Carrero *et al.* avaliaram a prevalência de deficiência de testosterona em homens a realizar HD e verificaram 44% de deficiência desta hormona e 33% risco de deficiência, e uma associação negativa entre os níveis de testosterona e marcadores inflamatórios (IL-6 e PCR)⁽⁵²⁾. Esta hormona é conhecida pela indução da síntese proteica e inibição da degradação proteica, e, por esta razão o hipogonadismo está associado à baixa massa muscular e perda de função⁽²⁾. Além desta alteração hormonal, a resistência à hormona do crescimento parece ser uma potencial causa do catabolismo proteico e estar relacionada com a resistência ao IGF-1⁽²⁾. Adicionalmente, o procedimento dialítico conduz à perda de aminoácidos e de albumina para o dialisado^(19, 35). Além disso, a inflamação induzida pelo contacto com o circuito de diálise e membranas de diálise e a inatividade física durante o período de HD conduzem à progressão da sarcopenia urémica⁽³⁵⁾.

6. Propostas de Intervenção Nutricional

A pesquisa de literatura relativa à intervenção nutricional em doentes renais crónicos e sarcopénicos mostrou-se escassa, dado que não encontramos artigos que se coadunassem com esta temática. Desta forma, as propostas de intervenção

que iremos apresentar baseiam-se no diagnóstico da sarcopenia e no controle das causas que estão na base da sarcopenia nesta população.

O diagnóstico da sarcopenia deve contemplar a avaliação da massa muscular, e a quantificação da força muscular ou a avaliação do desempenho físico. Relativamente à avaliação da massa muscular, a EWGSOP enumerou algumas ferramentas adequadas para prática clínica, nomeadamente a análise de impedância bioelétrica (BIA), e absorciometria de fóton duplo (DXA), sendo este último o método alternativo preferencial. Segundo este grupo de trabalho a antropometria não é recomendada para o uso rotineiro. Quanto à quantificação da força muscular, a força de preensão da mão é a ferramenta recomendada para a prática clínica, sendo melhor preditor de complicações clínicas do que a massa muscular. Para avaliar o desempenho físico, testes funcionais como: o *Short Physical Performance Battery* (SPPB), que consiste numa avaliação ao equilíbrio, passada, força e resistência; a velocidade da passada, parte integrante do SPPB e que pode ser usado de forma independente; o teste *Timed get-up-and-go*, que é utilizado na avaliação geriátrica e serve para avaliar o equilíbrio dinâmico⁽⁴⁾.

As recomendações nutricionais para indivíduos em diálise (HD e DP) referem que a ingestão energética deverá ser entre 30 a 40 Kcal/kg/dia, e relativamente à ingestão proteica são recomendadas 1,1 a 1,3 g/Kg/dia de proteína, onde pelo menos 50% deverá ser de alto valor biológico^(16, 53, 54). As evidências sugerem que os doentes em programa regular de HD e DP não atingem estas recomendações nutricionais, verificando-se um declínio progressivo da ingestão alimentar, paralelamente ao declínio da função renal^(21, 55). Portanto, aquando de uma alimentação sub-ótima, a suplementação nutricional intradialítica ou a ingestão de

alimentos ricos em proteína parece ser eficaz a mitigar o hipercatabolismo decorrente do procedimento dialítico e esta deverá ser a primeira abordagem na terapia nutricional^(19, 45, 53). Além disso, o fornecimento de refeições intradialíticas não parece interferir com o apetite⁽²¹⁾. Preferencialmente, são recomendados suplementos nutricionais específicos para doentes em diálise hipercalóricos e hiperproteicos, com teores reduzidos de fósforo e/ou potássio⁽⁵³⁾. A longo prazo, as refeições intradialíticas parecem conduzir a um aumento da massa muscular e massa gorda, possivelmente contribuir para uma diminuição da inflamação, melhoria do desempenho físico, parâmetros bioquímicos e *score* da avaliação subjetiva global^(21, 56). O argumento mais utilizado contra a toma de refeições intradialítica é o risco de hipotensão^(21, 45). Contudo, em pacientes hemodinamicamente estáveis e sem fatores de risco, a hipotensão intradialítica não parece ser uma preocupação, sendo muito pouco frequente⁽⁴⁵⁾, porém os benefícios e os riscos devem ser considerados consoante o estado nutricional do doente⁽²¹⁾.

Apenas nos casos de não atingimento das necessidades nutricionais através do aconselhamento alimentar e de nutrição entérica, se poderá considerar a nutrição parentérica intradialítica (NPID), sendo esta recomendada nos doentes que não atingem uma ingestão energética >20 Kcal/Kg do peso de referência e ingestão proteica de 0,8g/Kg peso referência/dia⁽⁵³⁾. Porém, esta terapêutica nutricional não deve ser considerada por longos períodos de tempo e, assim que verifiquem melhorias no estado nutricional, a NPID deve ser descontinuada⁽⁴⁵⁾.

A vitamina D é um potencial alvo estratégico na terapêutica da sarcopenia⁽²³⁾, e, de facto, verifica-se carência desta vitamina na IRT^(41, 57). Contudo, os níveis ótimos de vitamina D, bem como o limiar que define a sua deficiência, continuam controversos, tanto na população em geral, como na DRC⁽⁵⁷⁾. As recomendações

da *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) sugerem que os níveis de calcidiol devem ser mensurados, sendo a sua deficiência ajustada com esquemas de tratamento recomendados para a população geral. Os autores referem que os valores calcidiol devem manter-se entre 30 e 50 ng/mL (75 to 125 nmol/L)⁽⁵⁸⁾. Apesar do papel promissor desta vitamina, os efeitos da sua suplementação para melhoria da massa muscular de IRT são ainda controversos⁽⁵⁷⁾.

Nos doentes em diálise tem surgido algum interesse na suplementação com nutrientes anti-inflamatórios, nomeadamente a suplementação de ácidos gordos polinsaturados ómega 3 (AGPI- ω 3), que parece ter efeito redutor nos marcadores inflamatórios, principalmente na diminuição da PCR⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾. De facto, uma meta-análise sobre os efeitos da suplementação de óleo de peixe em indivíduos em HD, e, mais concretamente dos AGPI- ω 3, verificou que dos marcadores inflamatórios apenas houve diminuição de PCR⁽⁶²⁾. Um outro estudo demonstrou que a ingestão adequada de AGPI- ω 3 foi associada a melhor massa muscular esquelética e massa muscular apendicular em indivíduos em HD⁽⁶³⁾. Moreira *et al.* verificaram que a suplementação intradialítica com AGPI- ω 3, através da ingestão de sardinha enlatada, não teve efeito na redução da PCR. Embora, após estratificação dos doentes por tercis de PCR inicial se tenha encontrado uma redução significativa naqueles com PCR basais mais elevados⁽⁶⁴⁾. No entanto, os estudos relativos ao papel anti-inflamatório dos AGPI- ω 3 em indivíduos em diálise são ainda escassos. Desta forma, é necessária a realização estudos controlados aleatorizados para podermos esclarecer o potencial efeito anti-inflamatório dos AGPI- ω 3 na IRT e qual a sua quantidade ideal.

De acordo com dados do NHANES III, a ingestão de fibra dos doentes DRC é de 15,4g/dia, sendo este valor inferior às 25-30g/dia de fibra ingestão recomendadas para a população geral⁽⁶⁵⁾, isto pode dever-se à restrição alimentar em potássio e fósforo⁽⁴⁵⁾. Sirich *et al.* demonstraram que a suplementação com fibra em doentes em HD reduziu os níveis plasmáticos de IS ⁽⁶⁶⁾ e, como já mencionado, esta toxina urémica foi implicada no desenvolvimento da sarcopenia urémica⁽⁵⁰⁾. Adicionalmente, parece existir associação inversa entre a ingestão de fibra total (total, solúvel e insolúvel) e risco de inflamação e mortalidade em pacientes com DRC⁽⁶⁷⁾. Porém, são necessários mais estudos de desenho experimental para elucidar os possíveis efeitos favoráveis da fibra no tratamento da disbiose nestes doentes, bem como a quantidade ótima de suplementação.

7. Análise crítica e Conclusões

A sarcopenia e a DRC são patologias características da população idosa, e ambas exibem um declínio progressivo. Averiguou-se que a sarcopenia é um fenómeno comum e prevalente nos doentes renais crónicos, especialmente nos indivíduos com IRT em diálise⁽³⁵⁾. A fisiopatologia da sarcopenia urémica partilha vias semelhantes à sarcopenia primária, contudo, a DRC acrescenta condições favoráveis ao seu desenvolvimento, sendo este um fenómeno complexo e multifatorial^(2, 41). Constata-se que a DRC é um acelerador do envelhecimento⁽³⁾, e um fator de risco para o desenvolvimento da sarcopenia, mesmo em indivíduos mais jovens⁽⁴¹⁾. Esta situação clínica tem implicações tanto na saúde dos doentes, através do aumento de risco de quedas, fraturas e risco de fragilidade, como implicações na qualidade de vida e autonomia dos doentes^(4, 5).

A identificação e reconhecimento dos indivíduos com DRC como doentes suscetíveis ao desenvolvimento de sarcopenia e de obesidade sarcopénica, revela-

se de extrema importância, na medida em que estratégias e intervenções nutricionais em estádios precoces da DRC podem ser traçadas para combater este fenómeno. Todavia, a intervenção nutricional é apenas uma pequena parte da terapêutica, visto que a correção das deficiências nutricionais se revela insuficiente, sendo necessárias terapêuticas farmacológicas (anti-inflamatórias e hormonais) e intervenção para o aumento do exercício físico, conjugado com uma nutrição adequada.

Não obstante, a literatura revelou-se escassa, sendo que os estudos existentes de prevalências de sarcopenia nestes doentes, revelam ainda falta de consenso quanto à definição e critérios da sarcopenia.

O desenvolvimento desta revisão temática revelou-se de elevada importância, na medida em que, estudos como este poderão intensificar a pesquisa necessária a uma melhor compreensão deste tema. Nomeadamente, através da identificação da prevalência da sarcopenia na DRC, com estratificação das faixas etárias e critérios diagnósticos semelhantes e consensuais na definição da sarcopenia, com tamanho amostral e período de seguimento superior. Existe ainda necessidade da realização estudos de carácter experimental randomizados e controlados, para apurar e desenvolver possíveis terapêuticas nutricionais e elucidar se efetivamente existem melhorias tanto na massa muscular, como na função e/ou desempenho muscular.

Em modo de conclusão, o nutricionista terá um papel preponderante na prevenção, identificação e avaliação do doente renal crónico e sarcopénico, a fim de direccionar a terapêutica nutricional mais adequada para o combate da sarcopenia, com a cooperação de equipas multidisciplinares.

Referências

1. Organization WH. Global Health and Aging. 2011. Disponível em: http://www.who.int/ageing/publications/global_health.pdf.
2. Fahl IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. Nephrology Dialysis Transplantation. 2013; 29(9):1655-65.
3. Kooman JP, Broers NJH, Usvyat L, Thijssen S, van der Sande FM, Cornelis T, et al. Out of control: accelerated aging in uremia. Nephrology Dialysis Transplantation. 2013; 28(1):48-54.
4. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People A. J. Cruz-Gentoft et al. Age and ageing. 2010; 39(4):412-23.
5. Avin KG, Moorthi RN. Bone is not alone: the effects of skeletal muscle dysfunction in chronic kidney disease. Current osteoporosis reports. 2015; 13(3):173-79.
6. Sousa A, Guerra R, Fonseca I, Pichel F, Ferreira S, Amaral T. Financial impact of sarcopenia on hospitalization costs. European journal of clinical nutrition. 2016; 70(9):1046.
7. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. The Lancet. 2012; 379(9811):165-80.
8. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Annals of internal medicine. 2003; 139(2):137-47.
9. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Official Journal of the International Society of Nephrology. 2012; volume 3 (1)
10. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. The Lancet. 2017; 389(10075):1238-52.
11. Silva FMRFMCAGJLMAG. Relatório do Gabinete de Registo da SPN. 2015 [citado em: 16/05/2018]. Disponível em: http://www.bbg01.com/cdn/clientes/spnefro/noticias/129/REGISTO_DRC2016.pdf.
12. USRDS. Volume 2 – End-stage Renal Disease (ESRD) in the United States 2015. [citado em: 15/05/2018]. Disponível em: https://www.usrds.org/2015/view/img_v2_00.html.
13. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. The Lancet. 2013; 382(9888):260-72.
14. Evans PD, Taal MW. Epidemiology and causes of chronic kidney disease. Medicine. 2015; 43(8):450-53.
15. Mira AR, Garagarza C, Correia F, Fonseca I, Rodrigues R. Manual de Nutrição e Doença Renal. Dial Transplant. 2013; 28(6):1390-6.
16. Levey AS, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey KS, Ikizler TA, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. American Journal of Kidney Diseases. 2002; 39(2 SUPPL. 1)
17. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. Kidney International. 2008; 73(4):391-98.

18. Why is protein–energy wasting associated with mortality in chronic kidney disease? *Seminars in nephrology*; 2009. Elsevier.
19. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the Protein-Energy Wasting Syndrome in Chronic Kidney Disease: A Consensus Statement From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *Journal of Renal Nutrition*. 2013; 23(2):77-90.
20. Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Barril-Cuadrado G, Sánchez R, Egido J, Ortiz-Ardúan A, et al. Defining protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: prevalence and clinical implications. *Nefrologia*. 2014; 34(4):507-19.
21. Kistler BM, Benner D, Burrowes JD, Campbell KL, Fouque D, Garibotto G, et al. Eating During Hemodialysis Treatment: A Consensus Statement From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Journal of Renal Nutrition*. 2018; 28(1):4-12.
22. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2014; 69(5):547-58.
23. Waters D, Baumgartner R, Garry P, Vellas B. Advantages of dietary, exercise-related, and therapeutic interventions to prevent and treat sarcopenia in adult patients: an update. *Clinical Interventions in aging*. 2010; 5:259.
24. Buford TW, Anton SD, Judge AR, Marzetti E, Wohlgemuth SE, Carter CS, et al. Models of accelerated sarcopenia: critical pieces for solving the puzzle of age-related muscle atrophy. *Ageing research reviews*. 2010; 9(4):369-83.
25. Lexell J, Taylor CC, Sjöström M. What is the cause of the ageing atrophy?: Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15-to 83-year-old men. *Journal of the neurological sciences*. 1988; 84(2-3):275-94.
26. Workeneh BT, Mitch WE. Review of muscle wasting associated with chronic kidney disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010; 91(4):1128S-32S.
27. Ren H, Gong D, Jia F, Xu B, Liu Z. Sarcopenia in patients undergoing maintenance hemodialysis: incidence rate, risk factors and its effect on survival risk. *Renal failure*. 2016; 38(3):364-71.
28. Kim J-K, Choi SR, Choi MJ, Kim SG, Lee YK, Noh JW, et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease. *Clinical Nutrition*. 2014; 33(1):64-68.
29. Bataille S, Serveaux M, Carreno E, Pedinielli N, Darmon P, Robert A. The diagnosis of sarcopenia is mainly driven by muscle mass in hemodialysis patients. *Clinical Nutrition*. 2017; 36(6):1654-60.
30. Abro A, Delicata L-A, Vongsanim S, Davenport A. Differences in the prevalence of sarcopenia in peritoneal dialysis patients using hand grip strength and appendicular lean mass: depends upon guideline definitions. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2018:1.
31. Ozkayar N, Altun B, Halil M, Kuyumcu ME, Arik G, Yesil Y, et al. Evaluation of sarcopenia in renal transplant recipients. *Nephro-urology monthly*. 2014; 6(4)
32. Yanishi M, Tsukaguchi H, Kimura Y, Koito Y, Yoshida K, Seo M, et al. Evaluation of physical activity in sarcopenic conditions of kidney transplantation recipients. *International urology and nephrology*. 2017; 49(10):1779-84.

33. Factors associated with the development of sarcopenia in kidney transplant recipients. *Transplantation proceedings*; 2017. Elsevier.
34. Foley RN, Wang C, Ishani A, Collins AJ, Murray AM. Kidney Function and Sarcopenia in the United States General Population: NHANES III. *American Journal of Nephrology*. 2007; 27(3):279-86.
35. Hirai K, Ookawara S, Morishita Y. Sarcopenia and physical inactivity in patients with chronic kidney disease. *Nephro-urology monthly*. 2016; 8(3)
36. Lamarca F, Carrero J, Rodrigues J, Bigogno F, Fetter R, Avesani CM. Prevalence of sarcopenia in elderly maintenance hemodialysis patients: the impact of different diagnostic criteria. *The journal of nutrition, health & aging*. 2014; 18(7):710-17.
37. Yoowannakul S, Tangvoraphonkchai K, Vongsanim S, Mohamed A, Davenport A. Differences in the prevalence of sarcopenia in haemodialysis patients: the effects of gender and ethnicity. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2018
38. Sharma D, Hawkins M, Abramowitz MK. Association of sarcopenia with eGFR and misclassification of obesity in adults with CKD in the United States. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014; 9(12):2079-88.
39. Gracia-Iguacel C, Qureshi AR, Avesani CM, Heimbürger O, Huang X, Lindholm B, et al. Subclinical versus overt obesity in dialysis patients: more than meets the eye. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013; 28(suppl_4):iv175-iv81.
40. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003; 14(9):2366-72.
41. Domański M, Ciechanowski K. Sarcopenia: a major challenge in elderly patients with end-stage renal disease. *Journal of aging research*. 2012; 2012
42. Bonanni A, Mannucci I, Verzola D, Sofia A, Saffioti S, Gianetta E, et al. Protein-energy wasting and mortality in chronic kidney disease. *International journal of environmental research and public health*. 2011; 8(5):1631-54.
43. Bossola M, Tazza L, Giungi S, Luciani G. Anorexia in hemodialysis patients: An update. *Kidney International*. 2006; 70(3):417-22.
44. Hiroshige K, Sonta T, Suda T, Kanegae K, Ohtani A. Oral supplementation of branched-chain amino acid improves nutritional status in elderly patients on chronic haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001; 16(9):1856-62.
45. Sabatino A, Regolisti G, Karupaiah T, Sahathevan S, Singh BS, Khor B, et al. Protein-energy wasting and nutritional supplementation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Clinical Nutrition*. 2017; 36(3):663-71.
46. Andersen K, Kesper MS, Marschner JA, Konrad L, Ryu M, Vr SK, et al. Intestinal dysbiosis, barrier dysfunction, and bacterial translocation account for CKD-related systemic inflammation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016:ASN. 2015111285.
47. Zhang L, Wang XH, Wang H, Du J, Mitch WE. Satellite cell dysfunction and impaired IGF-1 signaling cause CKD-induced muscle atrophy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010; 21(3):419-27.
48. Pupim LB, Heimbürger O, Qureshi AR, Ikizler TALP, Stenvinkel P. Accelerated lean body mass loss in incident chronic dialysis patients with diabetes mellitus. *Kidney International*. 2005; 68(5):2368-74.
49. Gamboa JL, Billings IV FT, Bojanowski MT, Gilliam LA, Yu C, Roshanravan B, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Physiological reports*. 2016; 4(9):e12780.

50. Sato E, Mori T, Mishima E, Suzuki A, Sugawara S, Kurasawa N, et al. Metabolic alterations by indoxyl sulfate in skeletal muscle induce uremic sarcopenia in chronic kidney disease. *Scientific reports*. 2016; 6:36618.
51. Enoki Y, Watanabe H, Arake R, Sugimoto R, Imafuku T, Tominaga Y, et al. Indoxyl sulfate potentiates skeletal muscle atrophy by inducing the oxidative stress-mediated expression of myostatin and atrogen-1 [Article]. *Scientific Reports*. 2016; 6:32084.
52. Carrero JJ, Qureshi AR, Nakashima A, Arver S, Parini P, Lindholm B, et al. Prevalence and clinical implications of testosterone deficiency in men with end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011; 26(1):184-90.
53. Fouque D, Vennegoor M, Ter Wee P, Wanner C, Basci A, Canaud B, et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007; 22(suppl_2):ii45-ii87.
54. Alp Ikizler T, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney International*. 2013; 84(6):1096-107.
55. Therrien M, Byham-Gray L, Beto J. A Review of Dietary Intake Studies in Maintenance Dialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition*. 2015; 25(4):329-38.
56. Tomayko EJ, Kistler BM, Fitschen PJ, Wilund KR. Intradialytic protein supplementation reduces inflammation and improves physical function in maintenance hemodialysis patients. *Journal of Renal Nutrition*. 2015; 25(3):276-83.
57. Molina P, Carrero JJ, Bover J, Chauveau P, Mazzaferro S, Torres PU, et al. Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2017; 8(5):686-701.
58. Group KDIGO-MW. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international Supplement*. 2009(113):S1.
59. Daud ZAM, Tubie B, Adams J, Quainton T, Osia R, Tubie S, et al. Effects of protein and omega-3 supplementation, provided during regular dialysis sessions, on nutritional and inflammatory indices in hemodialysis patients. *Vascular health and risk management*. 2012; 8:187.
60. Gharekhani A, Khatami M-R, Dashti-Khavidaki S, Razeghi E, Noorbala A-A, Hashemi-Nazari S-S, et al. The effect of omega-3 fatty acids on depressive symptoms and inflammatory markers in maintenance hemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled clinical trial [journal article]. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014; 70(6):655-65.
61. Gharekhani A, Khatami M-R, Dashti-Khavidaki S, Razeghi E, Abdollahi A, Hashemi-Nazari S-S, et al. Effects of Oral Supplementation With Omega-3 Fatty Acids on Nutritional State and Inflammatory Markers in Maintenance Hemodialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition*. 2014; 24(3):177-85.
62. He L, Li M-s, Lin M, Zhao T-y, Gao P. Effect of fish oil supplement in maintenance hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *European journal of clinical pharmacology*. 2016; 72(2):129-39.

63. Wong T-C, Chen Y-T, Wu P-Y, Chen T-W, Chen H-H, Chen T-H, et al. Ratio of dietary n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids independently related to muscle mass decline in hemodialysis patients. *PloS one*. 2015; 10(10):e0140402.
64. Moreira AC, Gaspar A, Serra MA, Simões J, Lopes da Cruz J, Freitas do Amaral T. Effect of a Sardine Supplement on C-Reactive Protein in Patients Receiving Hemodialysis. *Journal of Renal Nutrition*. 2007; 17(3):205-13.
65. Chiavaroli L, Mirrahimi A, Sievenpiper JL, Jenkins DJA, Darling PB. Dietary fiber effects in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials [Review]. *European Journal Of Clinical Nutrition*. 2014; 69:761.
66. Sirich TL, Plummer NS, Gardner CD, Hostetter TH, Meyer TW. Effect of Increasing Dietary Fiber on Plasma Levels of Colon-Derived Solutes in Hemodialysis Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014; 9(9):1603-10.
67. Krishnamurthy VMR, Wei G, Baird BC, Murtaugh M, Chonchol MB, Raphael KL, et al. High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney international*. 2012; 81(3):300-06.